

Systematic Literature Review: Pengaruh Penggunaan Proton Pump Inhibitor Jangka Panjang Terhadap Kadar Vitamin B12

Dicky Firmansyah, H.R.M. Hardadi Airlangga*, Helmin Elyani
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan obat yang secara luas digunakan untuk penyakit yang berkaitan dengan lambung. Penggunaan PPI jangka panjang biasanya dilakukan pada penyakit-penyakit kronis seperti gastritis kronis. Namun, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa penggunaan PPI jangka panjang dapat menyebabkan gastritis atrofik dengan penurunan kadar vitamin B12 serum yang signifikan. Terdapat juga data yang bertentangan dimana tidak terjadi defisiensi vitamin B12. Tujuan dari review ini adalah mengetahui efek dari penggunaan obat PPI jangka panjang terhadap kadar vitamin B12.

Metode: Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Reviews* (SLR). Penelitian menggunakan pencarian data menggunakan 3 database yaitu PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE dengan memasukkan *keyword: PPI use, longterm, vitamin B12, cobalamin*.

Hasil: Dari 11 artikel, terdapat 10 jurnal yang menyebutkan PPI dapat menurunkan kadar vitamin B12 dan 1 jurnal tidak terdapat pengaruh antara PPI dengan kadar vitamin B12. Sepuluh jurnal tersebut, 5 diantaranya tidak valid.

Kesimpulan: Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) jangka panjang berpengaruh dalam menurunkan kadar Vitamin B12.

Kata Kunci : *Proton Pump Inhibitor* (PPI), vitamin B12, jangka Panjang, kobalamin

*Korespondensi:

Hardadi Airlangga
Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144
e-mail: wisudawardana@gmail.com

Systematic Literature Review: Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Vitamin B12 Levels

Dicky Firmansyah, H.R.M. Hardadi Airlangga*, Helmin Elyani
Faculty of Medicine, Malang Islamic University

ABSTRACT

Introduction: Proton Pump Inhibitor (PPI) is a drug that is widely used for diseases related to the stomach. Long-term use of PPIs is usually used for chronic diseases such as chronic gastritis. However, recent research has revealed that long-term use of PPIs can lead to atrophic gastritis with a significant reduction in serum vitamin B12 levels. There are also conflicting data where vitamin B12 deficiency does not occur. The aim of this review was to determine the effect of long-term use of PPI drugs on vitamin B12 levels.

Method: This study is a Systematic Literature Reviews (SLR). The research used data search using 3 databases, namely PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE by entering keywords: PPI use, longterm, vitamin B12, cobalamin.

Result: Of the 11 articles, there were 10 journals that said PPIs could reduce vitamin B12 levels and 1 journal had no effect between PPIs and vitamin B12 levels. Of the ten journals, 5 of them are invalid.

Conclusion: Long-term use of Proton Pump Inhibitor (PPI) has an effect on reducing Vitamin B12 levels.

Keyword: Proton Pump Inhibitor (PPI), vitamin B12, Longterm, cobalamin

*Correspondence to:

Hardadi Airlangga
Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144
e-mail: wisudawardana@gmail.com

PENDAHULUAN

Proton Pump Inhibitor (PPI) merupakan obat yang secara luas digunakan untuk penyakit yang berkaitan dengan lambung atau sebagai profilaksis terhadap pemberian suatu obat yang menyebabkan efek samping pada lambung. Seperti pada dyspepsia, gastritis, infeksi *Helicobacter pylori*, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), esophagitis, serta pemberian asam salisilat (Acetylsalicylate Acid, ASA) dan Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID)¹.

Penggunaan PPI tanpa indikasi yang tepat sebanyak 70-82% kasus setiap tahunnya. Penggunaan obat ini juga dapat mencapai bertahun-tahun lamanya, tanpa rencana penghentian yang jelas. Penggunaan PPI jangka panjang ini biasanya dilakukan pada penyakit-penyakit kronis seperti gastritis kronis. Gastritis merupakan inflamasi mukosa gaster yang seringkali disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* atau pada penggunaan NSAID jangka panjang². Prevalensi penyakit gastritis di dunia mencapai 1,8-2,1 juta dari jumlah populasi penduduk setiap tahunnya. Sedangkan di Indonesia kejadian gastritis masih tinggi yaitu sebanyak 274,396 kasus³. Pada kebanyakan kasus gastritis akut tidak sembuh sempurna sehingga menjadi gastritis kronis. Angka kematian yang disebabkan oleh penyakit ini cukup tinggi sehingga dibutuhkan terapi yang adekuat, yaitu menggunakan obat-obatan yang mampu mengontrol sekresi asam lambung salah satunya PPI. Pada gastritis kronis penggunaan PPI harus dalam jangka waktu yang lama untuk mampu mengobati gejala pasien⁴. Namun, pada penelitian terbaru mengungkapkan bahwa penggunaan PPI jangka panjang dapat menyebabkan gastritis atrofik dengan penurunan kadar vitamin B12 serum yang signifikan⁵. Hal ini terjadi karena golongan PPI bekerja dengan memblokir enzim K⁺H⁺ATPase (pompa proton) sehingga pengeluaran asam lambung dari sel kanalikuli dicegah. Hal ini menyebabkan pengurangan rasa sakit, dan meningkatkan pH.. Tetapi dengan meningkatkan pH intragastrik, PPI dapat mengganggu penyerapan dan pemanfaatan mikronutrien, contohnya vitamin B12⁶.

Pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap kadar vitamin B12 didokumentasikan oleh beberapa studi yang menunjukkan hubungan yang signifikan dan tergantung pada dosis yang diberikan. Namun, ada beberapa data yang bertentangan pada pasien lansia yang menggunakan PPI selama lebih dari 12 bulan atau bahkan setelah perawatan hingga 7 tahun tidak meningkatkan risiko defisiensi vitamin B12. PPI dapat mempengaruhi penurunan kadar vitamin B12 dalam kondisi tertentu seperti usia, jenis kelamin, penggunaan multivitamin, atau infeksi *Helicobacter pylori*. Oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan agar para tenaga medis dan masyarakat mengetahui mengenai efek yang

ditimbulkan dari penggunaan obat PPI jangka panjang terhadap kadar vitamin B12.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Reviews* (SLR). Hasil akhir dari penelitian menggunakan metode SLR ini berupa *summary of evidence*⁷.

Identifikasi Masalah

Penelitian ini mengkaji masalah melalui jurnal-jurnal internasional yang terakreditasi yang membahas mengenai Pengaruh Penggunaan PPI terhadap Defisiensi Vitamin B12.

Pencarian Data

Penelitian menggunakan pencarian data menggunakan 3 database yaitu PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, WEB OF SCIENCE dengan memasukan *keyword: PPI use, longterm, vitamin B12, cobalamin*.

Teknik Sampling

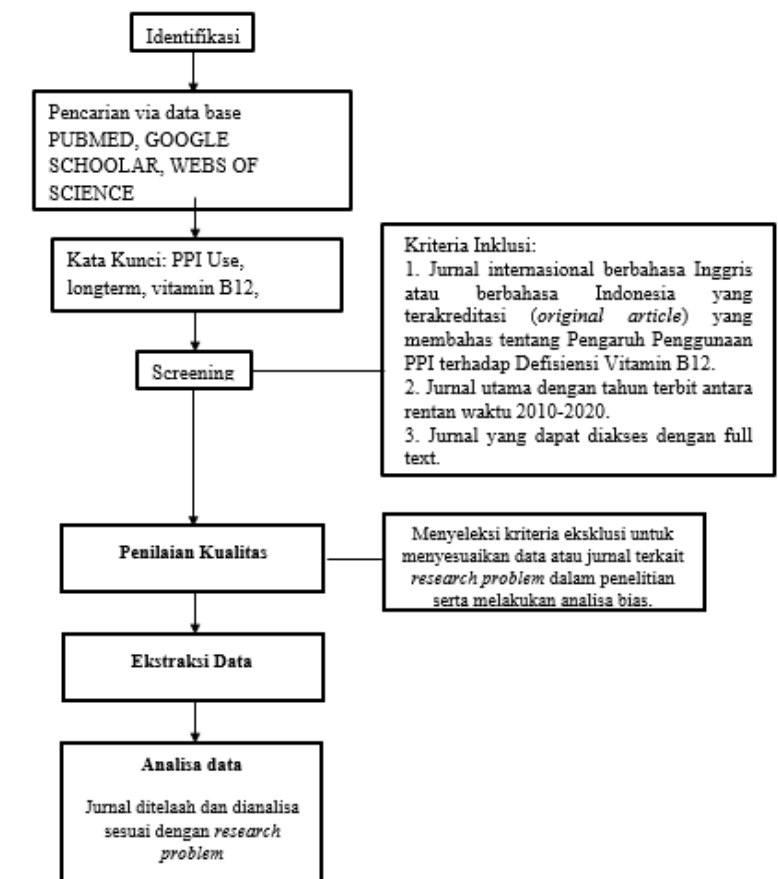
Teknik sampling dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi dan eksklusi menjadi dasar karakteristik sample dalam penelitian ini: 1. Kriteria inklusi yaitu, jurnal internasional berbahasa Inggris atau berbahasa Indonesia yang terakreditasi yang membahas tentang pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap defisiensi Vitamin B12, jurnal utama dengan tahun terbit antara rentan waktu 2010-2020, jurnal yang dapat diakses dengan full text. 2. Kriteria eksklusi yaitu, jurnal internasional yang tidak berbahasa Inggris atau berbahasa Indonesia dan tidak membahas tentang pengaruh penggunaan PPI terhadap defisiensi vitamin B12, jurnal dengan tahun terbit dibawah tahun 2010, jurnal yang tidak dapat diakses dengan full text.

Penilaian Kualitas Artikel

Penilaian kualitas pada metode systematic literature review merupakan kriteria eksklusi yang dapat membatalkan data atau jurnal yang sudah sesuai dengan research problem untuk dihindari dan tidak digunakan dalam penelitian.

Ekstraksi dan Analisa Data

Ekstraksi data dilakukan setelah proses screening dan penilaian kualitas data. Sehingga didapatkan data sesuai dengan syarat yang telah ditentukan. Analisa terhadap artikel yang sudah diekstraksi dengan menggunakan table analisa artikel yang terdiri hubungan antara PPI dengan vitamin B12 dan table analisa bias. Alur penelitian dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur Penelitian

HASIL

Karakteristik Jurnal

Dari 11 artikel didapatkan efek dari PPI terhadap penurunan kadar vitamin B12 pada 10 jurnal dan tidak berefek pada 1 jurnal (Tabel 1). Terdapat 2 desain penelitian randomized controlled trial, 2 jurnal menggunakan desain case control, 2 jurnal dengan cross-sectional study, 3 jurnal dengan desain retrospective, dan 2 jurnal menggunakan prospective design. Untuk pemberian PPI Omeprazole saja ada pada 2 jurnal, sedangkan PPI kombinasi (Lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole) dilakukan pada 8 jurnal dan 1 tidak ada data. Dosis yang diberikan hampir sama dengan rentang 20-40 mg, dan dosis paling rendah yaitu 10 mg dan paling tinggi 90 mg.

Analisa Bias

Bias dianalisa menggunakan penilaian *Jadad scale*, *Newcastle-Ottawa Scale*, dan *Cochrane Risk of Bias Tool*. Pada Tabel 2.

Validitas Data

Penilaian validitas dilakukan terhadap jurnal yang telah direview dengan indicator sebagai berikut: JADAD baik bila ≥ 3 , NOS baik bila ≥ 7 , Cochrane baik apabila memenuhi, Resiko Bias Rendah (V) : ≥ 3 , Resiko Bias Tinggi (X) : ≤ 2 , Tidak jelas (?) : ≤ 4 . VALID bila 2 dari 3 penilaian menyatakan Baik. Berdasarkan data validitas pada

Tabel 3 didapatkan dari 11 penelitian, 5 diantaranya tidak valid.

Tabel 3. Validitas Jurnal Pengaruh *Proton Pump Inhibitor* Jangka Panjang terhadap Vitamin B12

No	Penulis	Tahun	Pengaruh penggunaan PPI terhadap Vitamin B12	Validitas
1	Rozgony et al ⁹	2010	Menurunkan	Tidak Valid
2	Cotter dan O'Koeffe ¹⁰	2011	Tidak Mempengaruhi	Valid
3	Lam et al ¹¹	2013	Menurunkan	Valid
4	Attwood et al ¹²	2015	Menurunkan	Valid
5	Presse et al ¹³	2015	Menurunkan	Tidak Valid
6	Hartman et al ¹⁴	2016	Menurunkan	Valid
7	Mindiola et al ¹⁵	2017	Menurunkan	Tidak Valid
8	Bytqi et al ¹⁶	2018	Menurunkan	Valid
9	Damodharan et al ¹⁷	2020	Menurunkan	Tidak Valid
10	Chappel et al ¹⁸	2020	Menurunkan	Tidak Valid
11	Salinas et al ¹⁹	2020	Menurunkan	Valid

Tabel 1. Hubungan Proton Pump Inhibitor dengan Vitamin B12

No	Referensi	Negara asal	Desain penelitian	Subjek riset	Jumlah sampel	Jenis PPI	Dosis	Lama pemakaian	Cara pemberian	Sampel yang diambil	Cutoff values defisiensi Vitamin B12
1.	Rozgonyi <i>et al</i> , 2010	Amerika Serikat	Open label randomized controlled trial study	Manusia	57	OME, LAN	ESO, ND	>12 bulan	Oral	Serum, sMMA	Serum <350pg/mL, sMMA >271 mol/L, kombinasi
2.	Cotter dan O'Keeffe, 2011	Irlandia	Case controlled retrospective observational study	Manusia	56	OME	40 mg once daily	>12 bulan	Oral	Serum	<150 pmol/l
3.	Lam <i>et al</i> , 2013	California	Case-control study	Manusia	3120	OME	0,75 pills/d, 1,49 pills/d, 1,5 pills/d atau lebih	>2 tahun	oral	Serum	menggunakan diagnosa defisiensi vitamin B (termasuk anemia pernisirosa, anemia defisiensi vit B12 lain, spesifik defisiensi vit b12)
4.	Attwood <i>et al</i> , 2015	Nordic & European countries	Randomized Controlled trial	Manusia	155	OME, ESO	20 mg atau 40 mg once daily	12 tahun	Oral	Gastrin dan Serum	Sopran 123-143 pmol/L Lotus 180-265 pmol/L
5.	Presse <i>et al</i> , 2015	Kanada	Retrospective Cross-sectional study	Manusia	172	PAN, ESO	10 mg/day, 40 mg/day	>1 tahun	Oral	Serum	Diagnose deficiency vit. B12
6.	Hartman <i>et al</i> , 2016	Ontario	Retrospective chart review study	Manusia	658	LAN, RAB	PAN, 20-80mg/day	ND	Oral	Serum (MMA/homocysteine)	<148 pmol/L (deficiency), 148-220 pmol/L (subclinical deficiency)
7.	Mindiola <i>et al</i> , 2017	Kolombia	Cross-sectional study	Manusia	109	ESO, LAN	OME, 20 mg/day, 30 mg/day, 40 mg/day, 60 mg/day, 80 mg/day, 90 mg/day	>3 tahun	Oral	Serum	200 pg/ml
8.	Bytyqi <i>et al</i> , 2018	Kosovo	Open-labelled prospective study	Manusia	250	OME, LAN, PAN	ESO, 20mg/day, 30 mg/day, 40 mg/day	12 bulan	Oral	Serum	Diagnose deficiency vit. B12
9.	Damodharan <i>et al</i> , 2020	Irlandia	Cross-sectional observational study	Manusia	60	PAN, OME	ND	>1 tahun	Oral	Serum	<200 pg/ml

10.	Chappel <i>et al</i> , 2020	Amerika Serikat	Retrospective chart review study	Manusia	104	OME, PAN	20 mg/day, 40 mg/day	>1 tahun	Oral	Serum	Diagnose deficiency vit. B12
11.	Salinas <i>et al</i> , 2020	Spanyol	Prospective observational cross-sectional studies	Manusia	47	ND	ND	>3 tahun	Oral	Serum	<200 pg/mL

Keterangan : OME : Omeprazole, LAN: Lansoprazole, PAN: Pantoprazole, ESO: Esomeprazole, RAB: Rabeprazole, ND: No Data

Tabel 2. Analisa Bias dengan Jadad, NOS dan Cochrane

NO	Penulis	Tahun	Jadad	NOS	Cochrane						
					Random sequence generation	Allocation concealment	Selective reporting	Other source of bias	Blinding participant and personnel	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data
1	Rozgonyi <i>et al</i>	2010	1	3	✗	✓	✓	✓	✗	?	✓
2	Cotter dan O'Koeffe	2011	3	5	✓	?	?	?	✓	✓	✗
3	Lam <i>et al</i>	2013	3	7	✓	✓	?	?	✓	✓	✓
4	Attwood <i>et al</i>	2015	3	5	✓	✓	✓	?	?	?	✓
5	Presse <i>et al</i>	2015	2	6	✓	✓	?	?	✓	✓	?
6	Hartman <i>et al</i>	2016	2	7	✓	?	?	✓	✓	✓	?
7	Mindiola <i>et al</i>	2017	1	6	?	?	✓	✓	✓	✓	✓
8	Bytqi <i>et al</i>	2018	2	7	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
9	Damodharan <i>et al</i>	2020	1	6	?	?	✓	?	✓	✓	✗
10.	Chappel <i>et al</i>	2020	1	5	?	?	✓	✓	✓	?	?
11.	Salinas <i>et al</i>	2020	3	5	✓	?	✓	?	✓	✓	✗

Keterangan : ✓ : Low Risk Bias; ✗ : High Risk Bias; ? : Unclear

PEMBAHASAN

Pengaruh *Proton Pump Inhibitor* Jangka Panjang Terhadap Vitamin B12

Berdasarkan hasil analisis pada table 3 dengan jurnal yang valid sebanyak 6 dari 11 jurnal (54,5%) yang membahas Vitamin B12, maka peneliti mengambil kesimpulan bahwa pemberian PPI jangka panjang akan berpengaruh terhadap kadar Vitamin B12. Hal ini sesuai dengan cara kerja PPI yang menghambat pompa proton. Penghambatan pompa proton akan menyebabkan penghambatan pada sekresi ion Cl^- di sel parietal, sehingga ion Cl^- tidak dapat berikatan dengan ion H^+ yang mengakibatkan tidak terbentuknya HCL atau asam lambung. Beberapa dampak yang terjadi karena tidak disekresikannya HCL adalah, tidak terjadi perubahan pepsinogen menjadi pepsin. Pepsin berfungsi untuk mencerna protein. Sebagaimana disebutkan dalam penelitian oleh Fedosov, 2012, Ketika vitamin B12 masuk ke dalam system pencernaan ia akan diikat oleh r-protein⁸. Ketika mencapai usus, pepsin berfungsi untuk menguraikan protein ii sehingga vitamin B12 dapat diabsorbsi. Namun, tidak adanya HCL yang disekresi menyebabkan vitamin B12 dan r-proteien tidak dapat terurai sehingga tidak dapat diabsorbsi. Selain itu, efek yang paling terlihat adalah penurunan jumlah IF (Intrinsik Faktor). Intrinsik faktor disekresi oleh sel parietal. Ketika terjadi penurunan HCL dalam jangka waktu yang lama, hal ini akan menyebabkan sel tersebut mengalami atrofi, sehingga sekresi faktor intrinsic pun terganggu. Intrinsik faktor berfungsi dalam absorbs vitamin B12 sehingga ketika terjadi penurunan IF, aka vitamin B12 tidak dapat diabsorbsi. Hal ini yang menyebabkan rendahnya kadar vitamin B12 dalam darah atau didiagnosa defisiensi vitamin B12.

Dalam review ini, terdapat 10 dari 11 penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian PPI jangka panjang mampu secara signifikan mempengaruhi kadar vitamin B12, yaitu dalam penelitian, Rozgony et al., 2010, Lam et al., 2013, Attwood et al., 2015, Presse et al., 2015, Hartman et al., 2015, Mindiola et al., 2017, Bytigi et al., 2018, Damodharan et al.,

2020, Chappel et al., 2020, dan Salinas et al., 2020. Namun cutoff values dikatakan bahwa seorang pasien mengalami defisiensi vitamin B12 berbeda beda. Pada penelitian Bytigi et al., 2020, Chappel et al., 2020, Prese et al., 2015 dan Lam et al., 2013, tidak menggunakan cutoff values kadar vitamin B12 untuk mengetahui pasien mengalami defisiensi, namun penelitian-penelitian tersebut menggunakan diagnose dari dokter, apabila pasien sudah didiagnosa mengalami defisiensi vitamin B12 maka pasien tersebut sudah dapat dinilai mengalami defisiensi^{9,10,11,12}. Menurut WHO, 2020 penegakan diagnose defisiensi vitamin B12 dapat ditegakkan melalui anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dimana, pada pemeriksaan penunjang didapatkan kadar vitamin B12 serum adalah $< 150 \text{ pmol/L}$ (203 pg/mL) atau terdapat gambaran anemia megaloblastic¹³. Cutoff values kadar vitamin B12 $< 150 \text{ pmol/L}$ didapatkan pada penelitian Coffe dan O'Keefe, 2011. Namun pada penelitian ini tidak didapatkan pengaruh yang signifikan antara penggunaan PPI jangka panjang dengan kadar vitamin B12¹⁴. Cutoff value yang lebih rendah dari guideline WHO didapatkan pada penelitian Hartman et al., 2016, Damodhara et al., 2020, Salinas et al., 2020 dan Mindola et al., 2017, serta pada penelitian Attwood et al., 2015 yang menggunakan metode Sopran, namun tidak pada metode Lotus yang menggunakan cutoff values $180\text{--}265 \text{ pmol/L}$. Pada penelitian Rozgony et al., 2010 menggunakan cutoff values $< 350 \text{ pg/mL}$, nilai ini lebih tinggi daripada guideline dari WHO^{15,16,17,18,19}.

Mayoritas penelitian dalam review ini menunjukkan bahwa penggunaan PPI jangka Panjang dapat mempengaruhi kadar vitamin B12. Namun terdapat 1 penelitian milik Coffe dan O'Keefe, 2011 yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara penggunaan PPI jangka Panjang dengan kadar vitamin B12¹⁴. Hal ini dapat terjadi karena PPI mampu mengurangi absorpsi vitamin B12 namun tidak sepenuhnya menghambat. Defisiensi vitamin B12 dapat terjadi pada pasien yang sudah mengalami gastritis atrofi. Seluruh penelitian ini menggunakan subjek manusia. Penelitian eksperimental terkait pengaruh PPI dalam

jangka Panjang terhadap kadar vitamin B12 sendiri jumlahnya masih sangat terbatas, maka dari itu peneliti menyarankan untuk dilakukannya penelitian secara eksperimental terhadap pengaruh penggunaan obat Proton Pump Inhibitor jangka panjang terhadap kadar Vitamin B12.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa data serta pembahasan pada penelitian SLR ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) jangka panjang berpengaruh dalam menurunkan kadar Vitamin B12.

SARAN

Berdasarkan dari hasil pembahasan penelitian Systematic Literature Review, peneliti menyarankan untuk:

1. Melakukan penelitian lanjutan terhadap pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap kadar Vitamin B12 secara eksperimental
2. Memperbanyak serta memperbaharui literature, baik berupa studi epidemiologi maupun clinical trials, mengenai data prevalensi penggunaan PPI di Indonesia dan efek sampingnya

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM FK Universitas Islam Malang, pembimbing, penguji, serta tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

REFERENSI

1. Dewi, Stephanie, Purwita W. Laksmi, Ari Fahrial Syam, Esthika Dewlasty, Euphemia Seto. The Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Frailty Syndrome in Elderly Patients. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 3(3) p: 143-149. 2016.
2. Zanten, Van SV. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease and dyspepsia among older adults. *Geriatrics and Aging*. 11(6):363-67. 2008.
3. Wahyuni, Dwi Syamsu, Rumpiati, Rista Eko Muji Lestariningsih. HUBUNGAN POLA MAKAN DENGAN KEJADIAN GASTRITIS PADA REMAJA. *Global Health Science*. Available at: - <http://jurnal.csdforum.com/index.php/ghs>. 2017.
4. Azer, Samy A. dan Hossein Akhondi. Gastritis dalam StatPearls. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>. 2020
5. Gröber, U. Common drugs as micronutrient disruptors: A selection for clinical practice', *Annals of Epidemiology and Public health*. Available at: <http://meddocsonline.org/>. 2020.
6. Hall, J. E. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 13th edn, Surgical Neurology International. 13th edn. Philadelphia: Elsevier. 2016.
7. Dila, K. A. S. TELAAH KRITIS ARTIKEL REVIEW SISTEMATIK DAN META ANALISIS. 2012.
8. Fedosov, Sergey N. Physiological and Molecular Aspects of Cobalamin Transport. Chapter 18. 56 : 347–67. doi : 10.1007 / 978-94-007-2199-9_18. 2012.
9. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B12 deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: Could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder*. 2010;29(1):87–99.
10. Cotter PE, O'Keeffe ST. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2011;2(4):253–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2011.02.007>

11. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(22):2435–42.
12. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162–74.
13. Presse N, Perreault S, Kergoat MJ. Vitamin B12 deficiency induced by the use of gastric acid inhibitors: Calcium supplements as a potential effect modifier. *J Nutr Heal Aging.* 2016;20(5):569–73.
14. Hartman B, Donnelly-VanderLoo M, Watson T, O'Connor C, Madill J. Proton-pump inhibitor therapy and vitamin B12 status in an inpatient hospital setting. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(10):1071–6.
15. Lúquez Mindiola A, Marulanda Fernández H, Rodríguez Arciniegas D, Otero Regino W. Vitamin B12 deficiency associated with consumption of proton pump inhibitors. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(3):197–201.
16. Bytyqi HQ, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: A prospective comparative study with a follow up of 12 months. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(3):442–6.
17. Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Irish J Med Sci (1971 -).* 2020;
18. Chappell L, Brown SA, Wensel TM. Evaluation of Vitamin B12 Monitoring in Patients on Concomitant Metformin and Proton Pump Inhibitors. *Inov Pharm.* 2020;11(4):5.
19. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Blasco A, Leiva-Salinas C. Less is more: Two automated interventions to increase vitamin B12 measurement when long-term proton pump inhibitor and decrease redundant testing. *Clin Chim Acta [Internet].* 2020;506(March):176–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.038>